

# 頭頸部進行癌に対する超選択的動注療法と放射線併用療法の有用性の研究

著者	横山 純吉
号	3280
発行年	2002
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22387">http://hdl.handle.net/10097/22387</a>

氏 名（本籍）よこやまじゅんきち  
横 山 純 吉

学 位 の 種 類博士（医学）

学 位 記 番 号医第3280号

学位授与年月日平成14年3月6日

学位授与の条件学位規則第4条第2項該当

最 終 学 歴平成3年3月28日  
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目頭頸部進行癌に対する超選択的動注療法と放射線  
併用療法の有用性の研究

（主 査）

論 文 審 査 委 員教授小林俊光教授山田章吾

教授福田寛

## 論文内容要旨

頭頸部進行癌の治療上の問題点は、疾患の治療率の向上と構音、嚥下や視力など社会生活に不可欠な機能を温存した Quality of life の向上があり、両者を同時に満足させる治療が困難な点である。最近、Interventional radiology が急速に発達し、各栄養血管に動注する超選択的動注療法が可能となり、従来不可能とされていた一側外頸動脈領域だけでなく対側や鎖骨下動脈領域に及ぶ進行癌にも治療可能となった。また、進行癌の化学療法の問題点は、継続投与による耐性の出現である。抗癌剤耐性因子である Metallothionein (MT) や Glutathione-S-transferase- $\pi$  (GST- $\pi$ ) の発現する腫瘍は化学療法に抵抗性で、発現の強さと予後の相関が報告されている。しかし、耐性株でも CDDP 濃度を高くすると、感受性があると報告されている。我々は 1995 年より頭頸部進行癌 108 例に超選択的動注療法を施行し、1998 年から CTAngio が可能となり、正確に動注領域を 3 次元的に評価できるようになり、機能温存と予後の改善が得られている。

### 研究 1 : CDDP の至適投与法の検討

目的 1 : 血中 CDDP 濃度と腫瘍内 CDDP 濃度の推移を調べ、最適な投与量や投与間隔を検討する。

対象・方法 1 : 頭頸部進行癌 28 例に超選択的に CDDP 100-150 mg/m<sup>2</sup> を 1 週毎に投与し、同時に CDDP のモル比 200 倍のチオ硫酸ナトリウムを投与した。各サンプルを原子吸光光度計で測定した。

### 結果 1

1. CDDP 血中濃度の推移 CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> (n=16) 投与時の動注直後、0.5, 1, 5, 24 時間後の血漿蛋白非結合型 CDDP の濃度の推移はそれぞれ  $4.0 \pm 0.7$ ,  $1.9 \pm 0.5$ ,  $1.1 \pm 0.3$ ,  $0.2 \pm 0.2$ ,  $0 \mu\text{g/ml}$  である。
2. CDDP 腫瘍内濃度の推移 CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> (n=16) 動注後 1, 3, 5, 8 日後の腫瘍内 CDDP の濃度の推移は  $6.0 \pm 1.5$ ,  $3.8 \pm 1.3$ ,  $2.6 \pm 0.9$ ,  $8.5 \pm 2.6 \mu\text{g/g}$  であった。CDDP 150 mg/m<sup>2</sup> (n=12) では  $8.2 \pm 2.7$ ,  $5.89 \pm 2.1$ ,  $3.20 \pm 1.6$ ,  $10.31 \pm 3.8 \mu\text{g/g}$  であり、2 群間に有意差があった。

結論 1 : 血中 CDDP 濃度の推移から速やかに排出される蛋白非結合型 CDDP の存在する 5 時間以内に大量に輸液し、副作用を防止する適切な輸液量が決定できた。また、腫瘍内 CDDP 濃度の推移より適切な投与間隔を決定できた。

### 研究の意義・独走的な点 1

1. 血中 CDDP 濃度の推移より副作用を防止する適切な輸液投与に関する初めての有意義な報告である。
2. 腫瘍内 CDDP 濃度の推移より適切な投与間隔を設定したのは初めての報告で、これにより効果的治療が期待できる。

### 研究 2 : CDDP の耐性に関する研究

目的 2 : 耐性因子である Metallothionein (MT) や Glutathione-S-transferase- $\pi$  (GST- $\pi$ ) の発現の有無と本治療効果との関連を検討

対象・方法 2 : 治療前 26 症例に MT と GST- $\pi$  の発現の有無を免疫組織化学法により、14 例に MDR-1 mRNA を RT-PCR 法で測定した。

結果 2 : 耐性因子 MT, GST- $\pi$  や MDR 1 の発現と抗腫瘍効果には相関はなかった。

結論 2 : 本治療法によりこれら耐性因子の克服が考えられた。

### 研究の意義・独走的な点 2

MT や GST- $\pi$  などの抗癌剤耐性因子を高濃度 CDDP による克服についての臨床的検討はこれまで報告されていない。

### 研究 3 : CDDP とタキソテル (TXT) 併用の有用性の検討

目的 3 : CDDP とタキソテル (TXT) 併用効果とその有用性の検討をする。

対象・方法 3 : CDDP 150 mg/m<sup>2</sup> 単独群 37 例と TXT 併用した 23 例について治療効果、腫瘍内 CDDP 濃度、動注回数、臓器温存、救済手術について比較検討する。年齢、病期、癌腫などの両群間の背景因子に有意差はなかった。また、CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> 単独未治療例 (22 例) と CDDP 150 mg/m<sup>2</sup> 単独未治療例 (34 例) と TXT 20 mg 併用群未治療例 (20 例) の 3 群で治療効果を比較検討する。

### 結果 3

1. 平均動注回数はシスプラチン単独群の 4.4 回、TXT 併用群は 3.7 回であり、併用群が有意に動注回数が少なかった。
2. 腫瘍内 CDDP 濃度の推移より CDDP 単独に比べ有意に TXT 併用群が CDDP 濃度が高く維持されていた。
3. 救済手術は TXT 併用群 17% (4/23), CDDP 単独群 51% (19/37) に施行した。併用群で有意に手術回数が少なかった。原発巣の手術：併用群は 4.3% (1/23), CDDP 単独群は 41% (15/37) であり、併用群が有意に臓器温存された。
4. 生存率は CDDP 100 mg, 150 mg の単独群と TXT 併用の 3 群間には有意差はなかった。

結論 3 : TXT と CDDP との併用により動注回数の減少、動注間隔の延長と高い局所制御により臓器温存が有意に得られた。

### 研究の意義・独走的な点 3

タキソテル併用により腫瘍内 CDDP 濃度が高く推移し、動注回数の減少と動注間隔の延長と臓器温存の可能性について言及した初めての報告であり、今後の QOL を重視した臓器温存療法への新たな方法となる可能性を示した。

### 研究 4 : 局所効果および生存率の検討

目的 4 : 予後不良の N 3 症例を対象として本治療法による局所効果と予後について検討する。

**対象・方法 4：**頭頸部癌のなかで最も予後不良の頸部リンパ節転移が6cm以上のN3症例18例に本治療を施行し、生存率や予後因子を解析する。

**結果 4：**局所制御は良好（85%）で、臓器温存しながら5年粗生存率は55%であった。予後不良因子は肺と骨への転移と照射野外からの多発性の皮膚転移であった。食道の重複癌が3例あったが、死因となったのは1例であった。

**結論 4：**従来の頸動脈合併切除を施行した22%の生存率に比べ良好であり、しかも局所効果は高く、臓器温存されていた。予後因子は遠隔転移と重複癌と多発性の皮膚転移が考えられた。

**研究の意義・独走的な点 4**

N3症例の根治的治療は主に外科的切除が施行され、動注療法による高い局所制御による予後の改善と機能温存の報告はない。また、動注療法における予後因子の解析は報告もなく、今後のN3症例の治療に重大な影響が考えられる。

**研究 5：**機能温存に関する検討

**目的 5：**本治療法による重要臓器である眼球と喉頭の温存について検討する。

**対象・方法 5：**眼窩内に浸潤する副鼻腔癌26例における眼球温存率と喉頭・咽頭癌36例における喉頭温存率および機能について検討する。構音と嚥下機能はRobbinsらの方法により治療2か月後に施行した。

**結果 5：**眼窩内に浸潤する26例の副鼻腔癌における眼球温存率は88%（23/26）であった。手術併用例での眼球温存率は71%（5/7）に対し、放射線併用例では94.7%（18/19）であったが、両者間には有意差はなかったが、放射線併用例では頭蓋底浸潤癌が手術群に比べ有意に多いことを考慮すると放射線併用例が優れていた。喉頭は36例の全例で温存できた。しかし15例に構音障害があり1例は気管切開していた。経管栄養を必要とする高度の嚥下障害は5例であった。

**結論 5：**眼球温存率は88%、喉頭は放射線化学療法により100%温存できた。

**研究の意義・独走的な点 5**

超選択的動注療法による眼球や喉頭の温存率と機能温存に関する報告はなく、今後の機能温存温存療法への重大な影響が考えられる。

**研究 6：**FDG-PETによる再発診断の有用性の検討

**目的 6：**本治療後の再発診断にFDG-PETの有用性を検討する。

**対象・方法 6：**再発診断にFDG-PETを使用し、CT/MRIと比較検討した。対象は本治療を受けた36症例（39部位）で、FDG-PET施行時期は治療後平均3.3か月（1-11か月）であった。

**結果 6：**本治療後の再発診断にFDG-PETとCT/MRIの有用性の比較検討では特異度、正診率とNegative predictive valueで、FDG-PETが優れていた。PETの偽陽性は治療後1か月施行例に多かった（62.5%＝5/8）。

**結論 6：**FDG-PETはCT/MRに比べ再発診断に有用だが、偽陽性の62.5%は治療後一か月に施行した症例であるので、PET施行時期は治療後二か月以降が良いと考えられた。

**研究の意義・独走的な点 6**

頭頸部進行癌に放射線化学療法後の再発診断にFDG-PETの有用性と誤診断に関する初めての報告であり、今後の臓器温存療法には不可欠なデータである。

**研究 7：**本治療法の問題点の検討

**目的 7：**本治療法の問題点と対策についての検討

**対象・方法 7：**本治療法を施行した108例につき脳血管障害、骨髄抑制、腎毒性、気道狭窄と遠隔転移などの問題点について検討した。

**結果 7：**脳血管障害は6例あり、3例は一過性であったが、3例は麻痺が残った。内5例は高齢の高血圧症例であった。骨髄抑制は150mg/m<sup>2</sup>ではグレード4を3例認め、G-CSF（Granulocyte colony stimulating factor）製剤を使用した。気道狭窄が咽頭癌や喉頭癌7/36例にあり、気管切開した。また、遠隔転移は11例（17%）あり、肺転移（6例）と骨転移（4例）が多かった。重複癌は15/62例あり、最も多いのは食道7例、胃6例であった。

**対策：**1) 高血圧の高齢者では脳血管障害の可能性が高く、一側外頸動脈領域であれば浅側頭動脈経路を選択する。動注回数を少なくする。2) 喉頭・咽頭癌は気道狭窄の可能性があるので、気管切開をする。3) 遠隔転移には接着因子を防止するシメチジンを投与する。重複癌は上部消化管に多く、定期的に検査する。

**結論 7：**高血圧の高齢者では脳血管障害の可能性が高く、一側外頸動脈領域であれば浅側頭動脈経路を選択する。咽頭癌では気道狭窄がおきやすいので、気管切開が必要である。遠隔転移の対策が必要である。重複癌は上部消化管に多く、治療後も定期的に検査する必要がある。

**研究の意義・独走的な点 7**

頭頸部進行癌症例に超選択的動注療法施行時の問題点とその対策についての初めての報告で、今後本治療時に出現する合併症の防止や効果的治療に非常に有用な研究である。

**全体のまとめ**

頭頸部進行癌に機能温存と予後の改善を目的に超選択的動注を施行した。高用量のCDDPを繰り返し投与により、従来の化学療法で問題となる抗癌剤耐性因子の発現する腫瘍も克服可能と考えられた。タキソテル併用により腫瘍内のCDDP濃度が高く維持され、動注回数の減少や高い局所制御率が得られ、CDDP単独より効果的な方法と思われた。放射線化学療法後の早期再発診断は困難であるが、FDG-PETがCT/MRIに比べ特異度、正診率、Negative predictive valueが優れていた。疑陽性の原因を考えるとPET施行時期は治療後2か月以後が良いと判断した。本治療の問題点は1) 高血圧の高齢者に多い脳梗塞、2) 遠隔転移や重複癌、3) 治療可能な人数に制限などがある。これらの問題点とその改善策について記述した。

## 審 査 結 果 の 要 旨

頭頸部進行癌治療の問題点は、癌制御と構音、嚥下、視力などの機能温存の両者を同時に満足させることが困難なことである。近年、大腿動脈経由で腫瘍の末梢栄養血管内にカテーテルを挿入し抗癌剤を投与する超選択的動注療法が可能となり、進行癌も動注療法で十分に治療可能となった。しかし、本法の頭頸部進行癌に対する効果に関する検討は過去に十分になされたとは言いがたい。

著者は手術不能例ならびに喉頭や眼球などの温存を希望する頭頸部進行癌 108 例に対して、腫瘍内に大量のシスプラチン（CDDP）を投与する超選択的動注療法を施行した。本論文は 1995 年から 2000 年の 5 年間の治療成績から、超選択的動注療法に関わる 7 つの課題、すなわち (1) CDDP の至適投与法 (2) CDDP の耐性因子 (3) CDDP とタキソテール併用の有用性 (4) 局所効果および生存率 (5) 機能温存 (6) FDG-PET による再発診断 (7) 超選択的動注療法の問題点につき詳細に検討したものである。

その結果、高用量の CDDP の繰り返し投与により、従来の化学療法で問題となる抗癌剤耐性因子の発現のある腫瘍も克服可能であることが判明した。また、タキソテール併用により腫瘍内の CDDP 濃度が高く維持され、高い局所制御率、機能温存が得られ、CDDP 単独より効果的な方法と判明した。放射線化学療法後の早期再発診断は、FDG-PET が CT/MRI に比べ優れていた。本治療の問題点は高齢者の脳梗塞、遠隔転移、2 次癌、治療人数の制限などであった。

本研究はきわめて苦労の多い臨床症例の集積から、超選択的動注療法の最適施行法を考案し、その有用性を確立したものであり、頭頸部腫瘍領域におけるきわめて重要な研究として学位に値するものと判定する。